中西藥交互作用特論

謝明村

藥物交互作用 Drug Interaction

- 一種藥物同時併用另一種藥物，可以改變原來藥物之response。
- 一種藥物之desirable effect，由於同時併用另一種藥物而產生undesirable effect。
- 一種藥物同時、或之前、或之後併用另一種藥物、或食物、或中草藥，可以改變原來藥物之response、或產生undesirable effect。

藥物交互作用之機轉

藥物交互作用之機轉可歸為兩大類：

- Pharmacokinetic Mechanism (absorption, distribution, metabolism, excretion)
- Pharmacodynamic Mechanism (additive or antagonistic effects)

中西藥交互作用
Interaction between traditional chinese medicines and western therapeutics

- Botanical medication (herbals)與其他西藥之交互作用研究論文甚少。
- 大陸在臨床應用上，中西藥合併治療已經十分普遍。
- 中西藥合理配伍臨床價值在於互為補充，提高療效。
- 但在臨床應用，中西藥配伍不當會引起藥物藥效減弱或毒性變強。

藥物動力學之機轉
Pharmacokinetic Mechanism

1. 藥物口服經由胃腸道吸收後受到其他同時給予藥劑(西藥、食物、中草藥)的影響，其影響吸收因素為：
   (1) 有大的表面積，以供藥物吸收 (have a large surface area upon which the drug can be absorbed)
   (2) 結合或螯合 (bind or chelate)
   (3) 改變胃pH值 (alter gastric pH)
   (4) 改變腸胃蠕動 (alter gastrointestinal motility)
   (5) 影響運送蛋白質 (affect transport proteins such as P-glycoprotein and organic anion transporters)

* 僅降低藥物的吸收速率，很少對臨床有重要性，但降低的程度，若造成血清含量低於治療濃度時，則將對臨床有重要的影響。

藥物動力學之機轉
Pharmacokinetic Mechanism

2. 藥物(西藥、食物、中草藥)相互作用影響分布因素為：

   (1) 與血漿蛋白的結合相競爭 (competition for plasma protein binding)

   (2) 從組織結合位置取代 (displacement from tissue binding sites)

   (3) 改變局部組織障壁 (alterations in local tissue barriers)如 P-glycoprotein 抑制BBB ((Blood-Brain-Barrier)

藥物動力學之機轉
Pharmacokinetic Mechanism

* 雖然與血漿蛋白的結合相競爭，可增加游離態或被解離藥物在血漿中之濃度，但研究顯示如此交互作用似乎不會造成不良副作用(adverse effects)。但由組織結合位置取代，將可能增加此解離藥(位置取代藥)短暫之血中濃度。

藥物動力學之機轉
Pharmacokinetic Mechanism

3. 同時併用不同藥物(西藥、食物、中草藥)，其代謝可能被促進或被抑制：
   (1) 有些藥物會誘導(刺激)肝臟及小腸 之藥物代謝酵素微粒體(cytochrome P450 isozyme)，如barbiturates, rifampin, phenytoin, St. John's wort.
   (2) 酵素誘導者 (enzyme inducers)會增加phase II代謝之活性，如glucuronidation
   (3) 酵素誘導作用並不會很快發生，經常需要7-10天才能達最大效力；同樣地酵素誘導劑停用後消散亦需相等或較長的時間。但rifampin僅在給數個劑量之後，就會產生酵素誘導作用。

(4) 抑制代謝 (inhibition of metabolism)通常此酵素誘導發生為快，一旦抑制劑達到足量濃度時即可產生。然而，若被影響藥物之半衰期長，可能需要一週或更長時間才能達到血清濃度的平衡狀態。

(5) Inhibition cytochrome P450 metabolism之藥物有：

amiodarone (鈉通道blocker, 用於嚴重的心室心律不整)，androgens, cimetidine, fluoxetine (Prozac, SSRI, 選擇性血清胺回收抑制劑，抗憂鬱劑)

藥物動力學之機轉
Pharmacokinetic Mechanism

4. 同時併用不同藥物 (西藥、食物、中草藥)，其活性藥物之腎臟排泄 (renal excretion)可影響其併用藥之療效：
   (1) 某些藥物(西藥、食物、中草藥)弱酸或弱鹼之 腎臟排泄，受到尿液pH值的影響。
   (2) 藥物離子化之改變，弱酸或弱鹼之解離 (The Henderson-Hasselbalch equation)，其主動釋放 (active secretion)進入腎小管 (renal tubules)是重要的排泄路徑。
   (3) 弱酸性藥物在鹼性的尿液中排出較快，弱鹼性藥物在酸性的尿液中排出較快。

藥效學之機轉
Pharmacodynamic Mechanism

- 具有相似藥理作用之藥物(西藥、食物、中草藥)同時、或之前、或之後併服，會產生相加(additive)或相乘作用(synergistic response)。這兩種藥物可能作用在相同或不同之接受器，而會產生此response。

藥效學之機轉
Pharmacodynamic Mechanism

理論上：

(1)作用在相同接受器會產生相加作用，如 benzodiazepines plus barbiturates

(2)作用在不同接受器會產生相乘作用，如nitrate plus sildenafil

(3) 相反地：若此兩藥具有相反的藥理作用，則可能降低其中之一或兩者藥物之response。

(4) 藥效學上之藥物相互作用在臨床實際使用上相當普遍。

(5) 若藥物相互作用，使用適當之抵制對策(countermeasures)，則副作用經常可減至最低。

藥物生體內轉變
(drug biotransformation)

- 異生物質xenobiotics
  - 人類每天廣泛暴露於外來之化合物中，此物質叫做xenobiotics
  - 異生物質可以從肺、皮膚或經由消化道，以食物、飲料或當作治療之藥物，經由吸收進入體內
  - 環境中之異生物質存在於空氣、水、或食物中，有些是無毒的，可以產生生物活性；有些是有毒的，產生生物活性後，經吸收可轉換成活性代謝物。（於Toxicology討論）
  - 本章所討論之xenobiotics所指的是drugs

藥物為何需要Biotransformation？

1. Lipophilic barbiturates:(如 thiopental, pentobarbital)
   假如不代謝成更水溶性之代謝物，則其半衰期非常長
2. Lipophilic substanc： (如 DDT)
   →如不代謝，則貯存於體內脂肪組織可達一年之久
3. 代謝物通常比原藥物之活性較低或成不活性
   但有些藥物經biotransformation後，會產生更具毒性 (mutagenicity, teratogenicity, carcinogenicity),或更活性

4.脂溶性，若弱有機酸或鹼藥物,很快就可由腎小管再吸收，即在體內消失比較不容易。

5.故藥物在體內若要被排泄，必須轉化成極性化合物(polar compound)，使其代謝物成為脂溶性減低，在體內的生理pH值下成為離子化，更使這些脂溶性不高的代謝物與血漿蛋白之結合力減少，且貯積於體內脂肪或穿過細胞膜之能力亦降低

6. ∴ biotransformation不僅在幫助藥物自體內消失或使其不活性化；而可使之由尿中排泄出體外。

- 藥物性質在biotransformation之角色：
  →大部分藥物之生物轉換，都發生在一般循環系統或由腎臟排出；小部分發生在腸腔或腸壁。
  →依藥性質其反應，有二種：phase I、phase II reaction

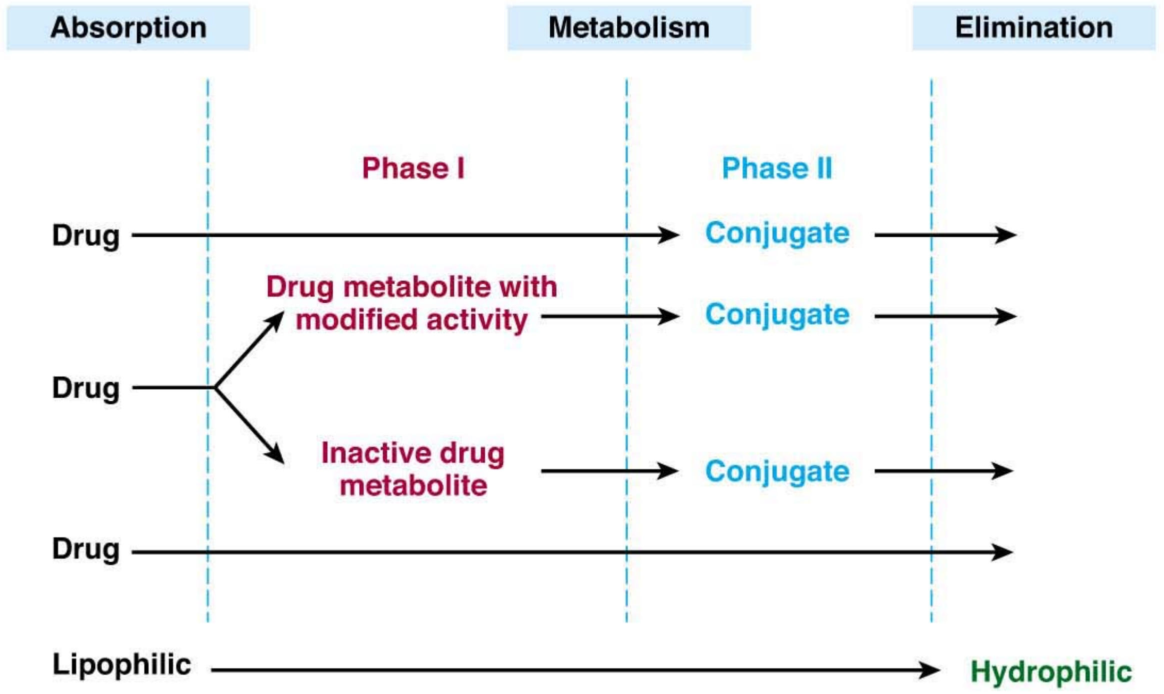

FIGURE 4–1 Phase I and phase II reactions, and direct elimination, in drug biodisposition. Phase II reactions may also precede phase I reactions.

1. 許多phase I反應產物，不會快速被排泄，必須與內生性物質如glucuronic acid, sulfuric acid, acetic acid 或amino acid 等結合成新的functional group，形成高極性conjugate group，這種conjugation（或synthetic）reaction即是 phase II metabolism。
2. Phase I反應通常把原藥物轉變成更具極性之代謝物，這些藥物代謝物皆成不活性，或活性被改變，再於phase II conjugate→排泄。
3. Phase I 代謝物是完全極性者，它即直接被排泄。

→雖然大部分藥物進行 biotransformation 原藥物須先經由phase I reaction ，再形成conjugate group之 phase II reaction.

但有例外：如isoniazid

先phase II （acetylation）形成N-acetyl 1NH conjugate再phase I（hydrolysis），水解形成isonicotinic acid，及hepatotoxic metabolite。

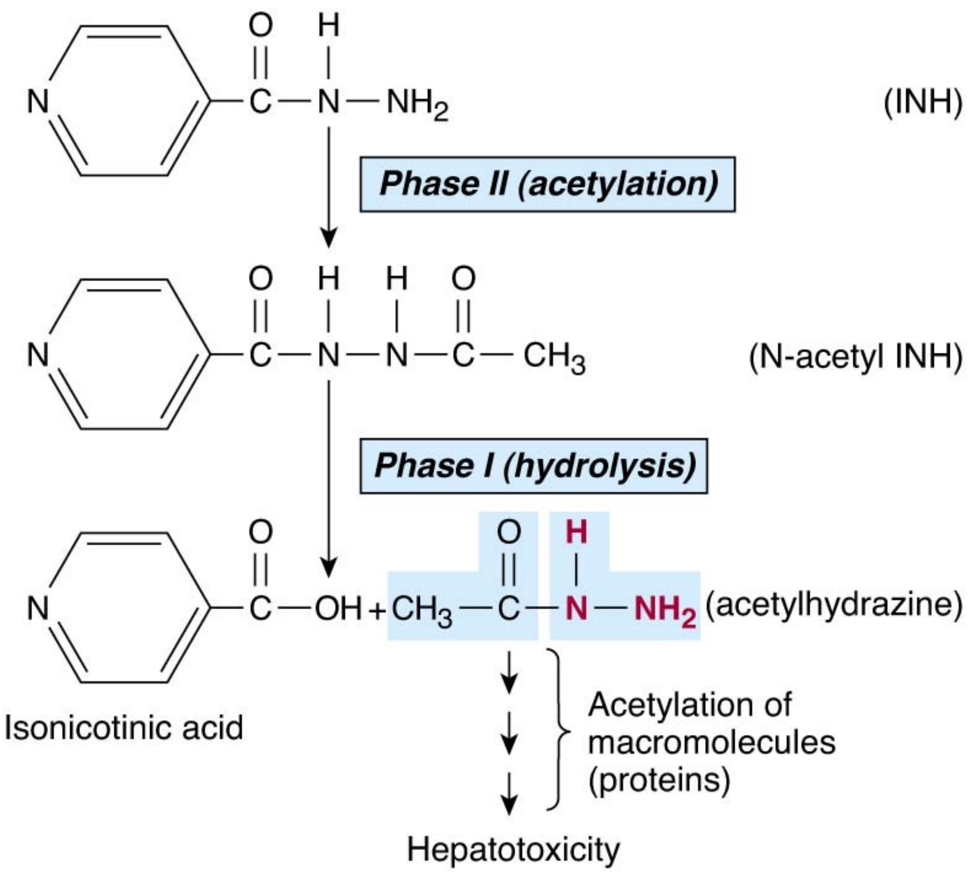

FIGURE 4–2 Phase II activation of isoniazid (INH) to a hepatotoxic metabolite.

藥物 biotransformation 發生在何處？

- 雖然 組織都有能力代謝藥物。但肝臟是藥物代謝之主要器官。其他組織如胃腸道、肺、皮膚及腎亦具有藥代謝的能力。
- 首次效應（first-pass effect）
  - 又叫全身分佈前排除（presystemic elimination）
    - 口服藥物（isoproterenol, meperidine, pentazocin, morphine）由小腸吸收，在到達全身循環之前，先入肝，即經肝門靜脈系統送至肝臟，再進行代謝，謂之首次效應。
    - 即口服藥物到達全身循環前快速代謝，謂之
  - 又有些藥物 (clonazepam, chlorpromazine)在小腸比在肝臟容易被代謝，因此小腸代謝應包括在首次效應內
  - 因此在肝或小腸粘膜細胞代謝的藥，口服給藥時，全身可用率不佳。
- 通常藥物會被胃酸代謝（如 penicillin），消化酵素代謝（如polypeptides insulin），及腸壁酵素（sympathomimetic catecholamines）。

微粒體混合功能氧化酶系統
Microsomal mixed function oxidase system

1. 概述

- 許多藥物代謝酵素存在於肝臟內質網(endoplasmic reticulum) 之親脂性細胞膜內(lipophilic membrane)
- 微粒體(Microsomes)
  - 肝臟網狀結構之實質細胞內質網，無法分離,必須研勻，在超離心中斷裂及分化離心，即得到顆粒狀微粒體。

■ 微粒體在形態上和功能上有兩大類:

(1)粗面內質網(rough endoplasmic reticulum)

→在蛋白質合成上非常重要。

(2)滑面內質網(smooth endoplsmic reticulum)

→對於氧化藥物之代謝具較高之活性。

→含有重要酵素:混合功能氧化酶(mixed function oxides MFO 或 mono-oxygenase)

※mono-oxygenase：

本來不是對外來異物，而是對內生性固醇類激素、膽固醇、脂肪酸等之氧化。但在進化過程中變得具有對外來異物進行消除的功能。

- Microsomal Drug Oxidation 需要還原的 NADPH 、分子態氧(molecular oxygen) 及 cytochrome P-450等。
  - 細胞色素 P-450：
    - Klingenberg 在1958年將微粒體還原後，通入一氧化碳，在450nm有最大吸收的色素。
    - Omura, Sato 在1962年證明這是細胞色素型的血紅蛋白，並命名(P: pigment 色素)
  - 細胞色素 P-450是對藥物進行代謝的活性中心

2.細胞色素P-450參與藥物氧化流程圖:

(1)原藥物parent drug RH先與三價鐵P-450結合，形成RH-P-450-Fe^{3+}

(2)NADPH提供一個電子給flavoprotein reductase把氧化的RH-P-450-Fe $^{3+}$還原成RH-P-450-Fe^{2+}

※NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

(3)從NADPH提供之另一個電子，經由同樣之 flavoprotein reductive，把分子氧(molecular oxygen)還原形成：活性-氧-細胞色素 P-450 酶作用物 (actived oxygen-cytochrome P-450-substrate)

RH- | P-450 Fe^{2+} |

|

O_2

(4)此複合物把活性氧轉換到受酵素分解藥物上，即形成氧化產物 R-OH (oxidized product)

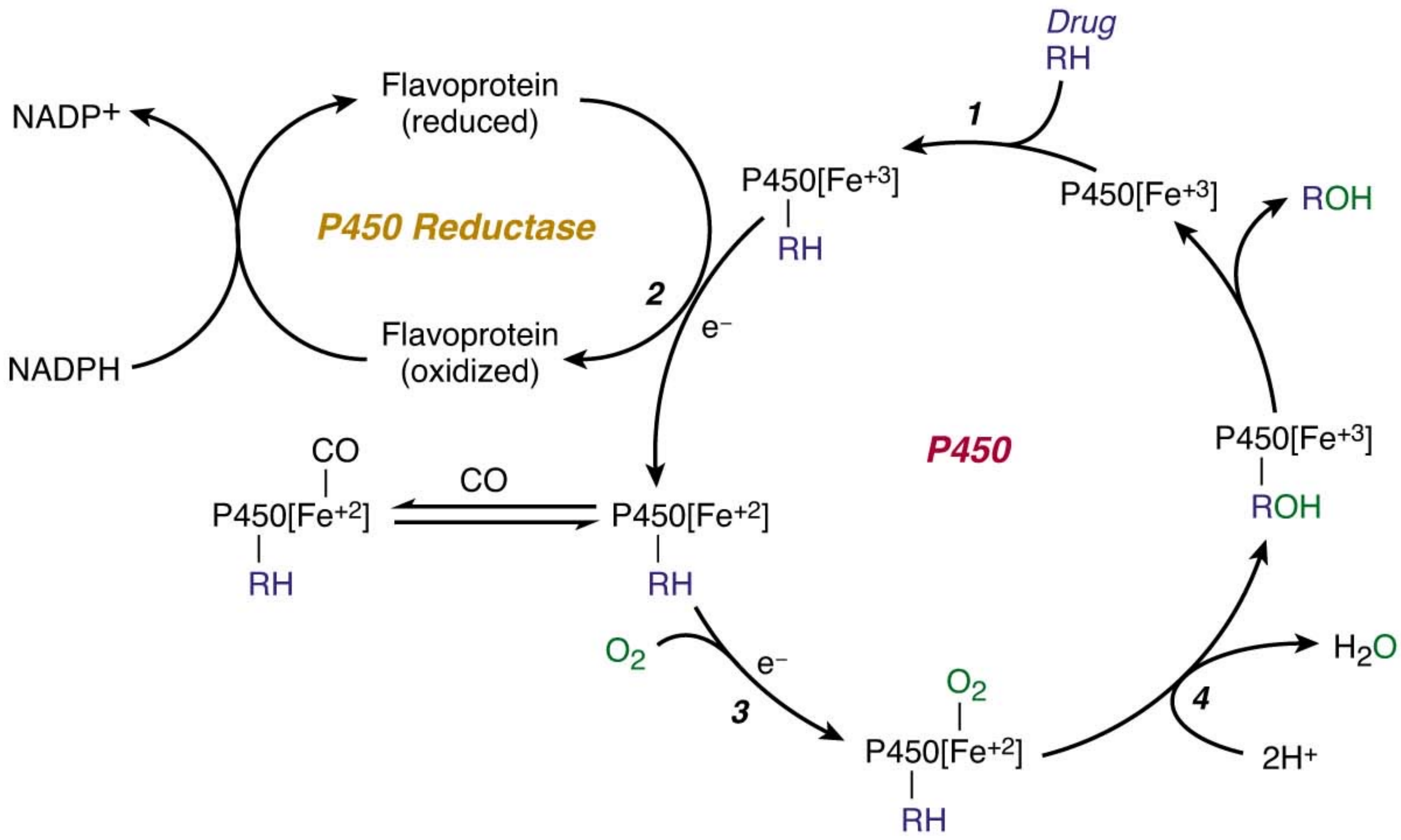

FIGURE 4–3 Cytochrome P450 cycle in drug oxidations. RH, parent drug; ROH, oxidized metabolite; e^-, electron.

3.藥物代謝酶的誘出 Enzyme induction

- 某些化合物可以使藥物代謝酶的活性增加,與藥物併用時能促進藥物的代謝,並降低藥理作用(引起誘出之化合物稱為誘出劑inducer)
- 各種酶作用物質(substrate)能誘出cytochrome P-450,依分子量及免疫化學之特性,有下列form

(1)Cytochrome P450 2B1(以前叫做P-450b)服用phenobarbital所出

(2)Cytochrome P450 1A1(cytochrome P450或P-448)

→服用polycyclic aromatic hydrocarbon (PAHs)所誘出

→如：prototype之3-methylcholanthrene、又吸菸、燻肉亦會誘出cytochrome P-450 1A1

(3)Glucocorticoids,macrolide antibiotics,anticonvulsants 會誘出特殊之form叫cytochrome P450 3A

(4)isoniazid,長期飲酒會誘出cytochrome P-450 2E1,此代謝酶能氧化ethanol,並活化了carcinogenic nitrosamines.

(5)clofibrate(降低VLDL藥物)會誘出不同之isozymes, cytochromeP450 4A

※Inducer：Ethanol
Omeprazole
Phenobarbital
Rifampin
Smoking

TABLE 4–2 Human liver P450s (CYPs), and some of the drugs metabolized (substrates), inducers, and selective inhibitors.

CYP	Substrates	Inducers	Inhibitors
1A2	Acetaminophen, antipyrine, caffeine, clomipramine, phenacetin, tacrine, tamoxifen, theophylline, warfarin	Smoking, charcoal-broiled foods, cruciferous vegetables, omeprazole	Galangin, furafylline, fluvoxamine
2A6	Coumarin, tobacco nitrosamines, nicotine (to cotinine and 2'-hydroxynicotine)	Rifampin, phenobarbital	Tranylcypromine, menthofuran, methoxsalen
2B6	Artemisinin, bupropion, cyclophosphamide, efavirenz, ifosfamide, ketamine, *S*-mephobarbital, *S*-mephenytoin (*N*-demethylation to nirvanol), methadone, nevirapine, propofol, selegiline, sertraline, ticlopidine	Phenobarbital, cyclophosphamide	Ticlopidine, clopidogrel
2C8	Taxol, all-*trans*-retinoic acid	Rifampin, barbiturates	Trimethoprim
2C9	Celecoxib, flurbiprofen, hexobarbital, ibuprofen, losartan, phenytoin, tolbutamide, trimethadione, sulfaphenazole, *S*-warfarin, ticrynafen	Barbiturates, rifampin	Tienilic acid, sulfaphenazole
2C18	Tolbutamide, phenytoin	Phenobarbital	

TABLE 4–2 Human liver P450s (CYPs), and some of the drugs metabolized (substrates), inducers, and selective inhibitors.

CYP	Substrates	Inducers	Inhibitors
2C19	Diazepam, *S*-mephenytoin, naproxen, nirvanol, omeprazole, propranolol	Barbiturates, rifampin	*N*3-benzylnirvanol, *N*3-benzylphenobarbital, fluconazole
2D6	Bufuralol, bupranolol, clomipramine, clozapine, codeine, debrisoquin, dextromethorphan, encainide, flecainide, fluoxetine, guanoxan, haloperidol, hydrocodone, 4-methoxy-amphetamine, metoprolol, mexiletine, oxycodone, paroxetine, phenformin, propafenone, propoxyphene, risperidone, selegiline (deprenyl), sparteine, thioridazine, timolol, tricyclic antidepressants	Unknown	Quinidine, paroxetine
2E1	Acetaminophen, chlorzoxazone, enflurane, halothane, ethanol (a minor pathway)	Ethanol, isoniazid	4-Methylpyrazole, disulfiram
3A4[1]	Acetaminophen, alfentanil, amiodarone, astemizole, cisapride, cocaine, cortisol, cyclosporine, dapsone, diazepam, dihydroergotamine, dihydropyridines, diltiazem, erythromycin, ethinyl estradiol, gestodene, indinavir, lidocaine, lovastatin, macrolides, methadone, miconazole, midazolam, mifepristone, nifedipine, paclitaxel, progesterone, quinidine, rapamycin, ritonavir, saquinavir, spironolactone, sulfamethoxazole, sufentanil, tacrolimus, tamoxifen, terfenadine, testosterone, tetrahydrocannabinol, triazolam, troleandomycin, verapamil	Barbiturates, carbamazepine, glucocorticoids, macrolide antibiotics, pioglitazone, phenytoin, rifampin, St. John's wort	Azamulin, diltiazem, erythromycin, fluconazole, grapefruit juice (furanocoumarins), itraconazole, ketoconazole, ritonavir, troleandomycin

[1]CYP3A5 has similar substrate and inhibitor profiles, but except for a few drugs is generally less active than CYP3A4.

Cytochrome P-450 families and the isoforms important to oxidative drug metabolism

Family	Isoform	Drug substrate
CYP1	CYP1A2	Theophylline
CYP2	CYP2D6	Codeine
CYP3	CYP3A4	Cyclosporine

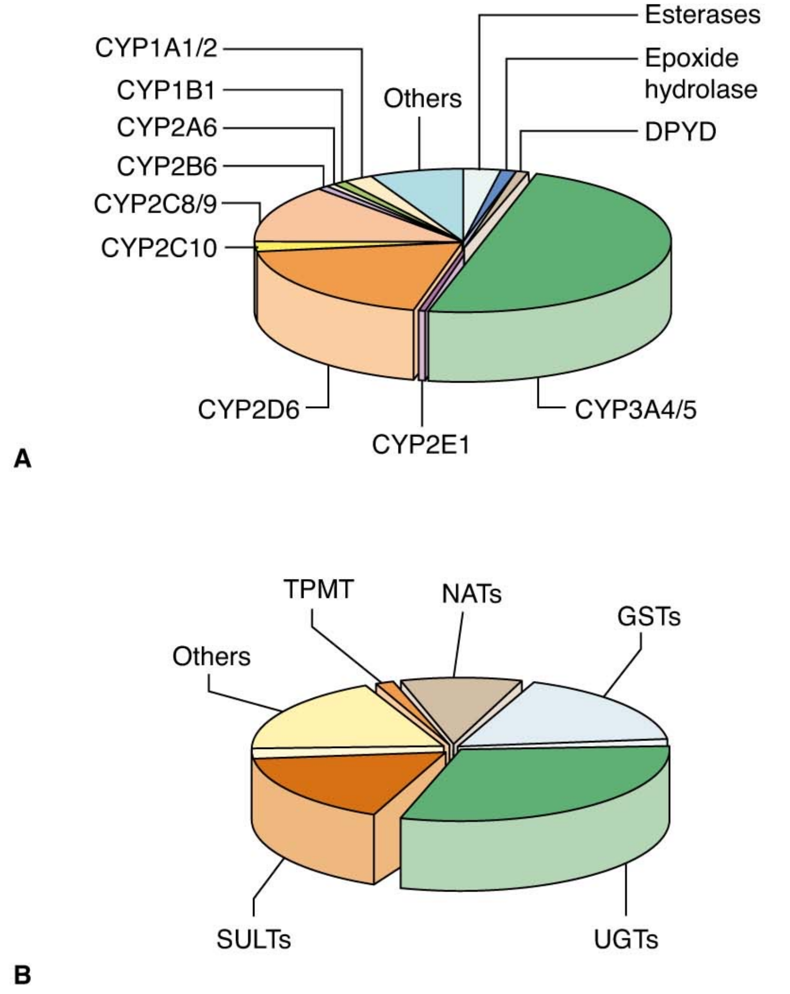

FIGURE 4–4 Relative contributions of various cytochrome P450 isoforms (**A**) and different phase II pathways (**B**) to metabolism of drugs in clinical use. Many drugs are metabolized by two or more of these pathways. Note that two pathways, CYP3A4/5 and UGT, are involved in the metabolism of more than 75% of drugs in use. DPYD, dihydropyrimidine dehydrogenase; GST, glutathione-*S*-transferase; NAT, *N*-acetyltransferase; SULT, sulfotransferase; TPMT, thiopurine methyltransferase; UGT, UDP-glucuronosyltransferase. (Reproduced, with permission, from Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed, 2006 McGraw-Hill Medical.)

4.藥物代謝酶的抑制 Enzyme inhibition

- 某些化合物可以使藥物代謝酶的活化抑制，最有名的inhibitor proadifen(SKF525A)
- Imidazole-containing drugs
  - 如cimetidine , Ketoconazole 和 cytochrome P-450 鐵離子結合降低endogenous substrate (testosterone)之代謝↓

※Inhibitor ： Cimetidine
Erythromycin
grape fruit juice
Ketoconazole
Quinidine

併用毒性 Combined Toxicity

(1) 混合併用兩種兩種或以上藥物 (西藥、食物、中草藥)，其每一種對相同器官有毒性作用時，則會增加對此器官之傷害。

(2) 如同時服用兩種腎毒性藥物時，即使其中任何單獨之劑量不足以產生毒性，但亦會產生腎傷害。

(3) 甚至，某些藥物即使本身對器官無內生性毒性，但在相互作用之下，能促進其他藥物對此器官之毒性。

藥物交互作用之預測
Predictability of drug interactions

(1) 西藥已有建立important drug interactions資料。

(2) 中藥之不良反應 (adverse effects)及中西藥併用有待研究及建立資料庫。

(3) 交互作用及其副作用是否會發生是決定在：

①此藥物交互作用及其副作用之致病因素存在與否 (如疾病種類、器官功能、藥物劑量)

②開處方者之認知 (awareness)

③開處方者是否做適當之監測 (monitoring)及預防措施。

交互作用之資料

- 美國已出版有三大冊：

(1) Physician’s Desk Reference (PDR) 2015 第69版 美金97.95

(2) PDR for Herbal Medicines 2007, 第4版

(3) PDR for Nutritional Supplements 2008, 第2版

(4) 中藥及其製劑不良反應大典

歐明、王寧生，第2版

中西藥物相互作用

- 甘草，主成分甘草甜素Glycyrrhizin 6-14%
  - 水解→甘草次酸Glycyrrhetinic acid.
    甘草次酸保肝及治療消化性潰瘍.
  - 但1946年Revers發現用甘草甜素治療消化性潰瘍→20%發生浮腫及心臟功能不全.
  - 1946年Molhuysen發現口服甘草發生尿鉀排出(低血鉀症)
  - 甘草次酸有促腎上腺皮質激素ACTH樣作用→作用在腎上腺.
  - 1979年 石川：甘草增強aldosterone作用.

朱迪華 人民衛生出版社 2006年

中西藥物相互作用

- 甘草可使鎮咳止喘藥ephedrine HCl療效降低.(會產生沉澱,使吸收減少)
- 甘草不宜與aspirin長期合用.(誘發或加重消化道潰瘍)
- Aspirin不宜同時飲茶或是川芎茶調散.(茶鹼可拮抗aspirin的解熱鎮痛作用)
- Dipyridamole (Persantin)不宜飲茶(會降低persantin作用)
- 鹿茸不宜與aspirin長期合用(誘發或加重消化道潰瘍)

朱迪華 人民衛生出版社 2006年

中西藥物相互作用

- 虎杖與ephedrine HCl產生沉澱(不易被吸收)
- MAOI與人參並用,出現頭痛，tremor,失眠.
- 服用碳酸鋰患者,併服車前子後，血清碳酸鋰濃度下降(車前子減少碳酸鋰在腸內吸收)
- 纈草會增強phenobarbital作用
- Spironolactone與附桂八味丸併用→會加重引起高血鉀症(心率緩慢，傳導阻滯等心律不整)

朱迪華 人民衛生出版社 2006年

中西藥物相互作用

- Codeine不能與苦杏仁併用
  - 因苦杏仁在胃酸作用下水解→氫氰酸(呼吸抑制作用)兩者並用產生過度抑制呼吸中樞.
- 含鉀過高中藥(昆布、旱蓮草、青蒿、益母草、五味子、茵陳、牛膝)，人參養榮湯,柴朴湯等會引起血鉀過高，降低digitalis療效

朱迪華 人民衛生出版社 2006年

Thank you!